

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik
zu Königsberg i. Pr.
(Direktor: Prof. Dr. Bruns)

Haemolytischer Ikterus
nach Milztrauma

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Würde
eines Doktors

der Hohen Medizinischen Fakultät
der Albertus-Universität zu Königsberg i. Pr.

vorgelegt von

Erich Wittrin

Königsberg i. Pr.
1925

Die ersten Beobachtungen über den haemolytischen Ikterus sind sicher bereits gegen Ende des 19. Jahrhunderts von englischen und französischen Autoren unter Bezeichnungen wie: „Some cases, showing hereditary enlargement of the spleen“ (Wilson), „Des cas d'ictériques chroniques splénomégaliques“ (Hayem und Levy) gemacht worden. Jedoch erkannte Minkowski als erster auf Grund mehrerer eigener Beobachtungen, daß es sich um eine neue nosologische Einheit handelte. Er legte im Jahre 1900 auf dem Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden das Krankheitsbild in seinen Grundzügen ungefähr folgendermaßen fest: „Es handelt sich um eine ganz eigentümliche, angeborene Affektion, die unter dem Bilde eines lebenslänglichen Ikterus mit andauernder Urobilinurie, Milzhyperplasie und Nierensiderosis einhergeht, evident auf einer hereditären Anlage beruht und das Leben nicht zu verkürzen scheint. Alles scheint darauf hinzudeuten, daß dieser Affektion eine besondere Anomalie in dem Umsetze des Blutpigments zugrunde liegt.“

Somit waren die Symptome, die für sich allein verschiedenartigen Krankheiten, wie Morbus Banti, perniziöser Anaemie, Lebererkrankungen etc. eigen waren, zum ersten Male zu einem ganz neuen Krankheitsbilde zusammengefaßt. Schnell folgte nun in der Literatur eine Fülle von Beschreibungen dieser Eigenartigen Krankheit. Die Grundsymptome des haemolitischen Ikterus sind ungefähr für uns so geblieben, wie sie Minkowski beschrieb.

Neue Gesichtspunkte, die es uns ermöglichten, leichter zur Diagnose dieser Krankheit zu kommen, sind uns vor allem von Chaffard eröffnet worden. Er machte auf ein sehr wichtiges diagnostisches Merkmal, auf das sonder-

bare Verhalten der roten Blutkörperchen gegen hypotonische Kochsalzlösungen aufmerksam. Beim haemolytischen Ikterus fand er ganz im Gegensatz zum hepatogenen Ikterus fast konstant eine Resistenzherabsetzung als Zeichen der „fragilité globulaire.“ Dies Symptom ist auch allen späteren Beobachtern immer wieder aufgefallen: es ist allerdings keineswegs konstant (Lommel, Matthes, Stüver). Ferner wies *Chauffard* zusammen mit *Fie ssinger* auf den vermehrten Kernzerfall der roten Blutkörperchen und die dadurch bedingte Anaemie hin. Als Folge des abnorm gesteigerten Erythrocytenverfalls zeigte sich eine starke Regenerationstätigkeit des Knochenmarks. Diese konnte durch die charakteristischen Veränderungen, die sich im Blutaussstrichpräparat in Mikro- und Anisocytose, in Polychromasie und im Auftreten von unreifen Formen wie Normoblasten, Howell-Jollykörper und Cabot'schen Ringen dokumentierten, nachgewiesen werden. Von besonderem Interesse ist ferner das Fehlen der typischen Symptome des Stauungsikterus. Trotz lebhafter Gelbfärbung der Haut, die sicher durch Bilirubin bedingt ist, und trotz erhöhten Bilirubingehaltes im Blut treten fast nie Gallenfarbstoffe in den Urin über. Man versucht dies so zu deuten, daß das beim haemolytischen Ikterus zirkulierende Bilirubin komplexer Natur sei (Bindung an Bluteiweiß (?) Adler) und in solchem Zustand die Nieren nicht passieren könne, während das Bilirubin der rein hepatogenen Ikterusformen bekanntlich nach Ueberschreitung eines gewissen Schwellenwertes im Serum durch den Harn zur Ausscheidung gelangt (Bürger). Im Gegensatz zum Fehlen der Gallenfarbstoffe im Urin treten jedoch Urobilinogen bzw. Urobilin in großen Mengen auf. Gallensäuren fehlen meistens im Blut, infolgedessen besteht auch meist kein Pruritus cutaneus und keine Bradykardie. Der Stuhl ist nicht entfärbt, im Gegenteil der Urobilingehalt ist erheblich vermehrt.

Diese Erwägungen zeigen, wie kompliziert die Symptomatologie des haemolytischen Ikterus ist und daher kann es nicht Wunder nehmen, daß in vieler Hinsicht noch Unklarheit

herrscht, besonders was die Pathogenese anbetrifft. Ueber das Auftreten des Ikterus als sekundäres Moment, nämlich als Folge des erhöhten Blutzerfalls herrscht kein Zweifel. Es bleibt aber die Frage offen, welches von den beiden anderen Kardinalsymptomen der Erkrankung, die Minderwertigkeit der roten Blutkörperchen oder die Hypersplenie als primäre Krankheitsursache pathogenetisch aufzufassen ist. Dementsprechend stehen sich zwei Theorien gegenüber. *Chauffard*, *Widal*, *Naegeli* u. a. vertreten die Ansicht, daß die Blutkörperchen primär minderwertig, weniger lebensfähig sind und daher in vermehrtem Maße in der Milz zugrunde gehen. *Gilbert*, *Eppinger*, *Banti*, *Meulengracht* u. a. sind gegenteiliger Meinung. Sie erklären den erhöhten Blutzerfall durch primäre Hyperaktivität der Milz gegenüber den roten Blutkörperchen. Diese seien anscheinend zuerst normal gebaut, sollen aber dann infolge Mehrbedarfs an Blutzellen und der dadurch bedingten erhöhten Produktion von Seiten des Knochenmarks, von diesem in minderwertiger Art in den Kreislauf abgegeben werden. Welcher der beiden Theorien man den Vorzug geben will, bleibt dahingestellt. Jedenfalls ist eine sichere Entscheidung unmöglich, solange wir keine genaue Kenntnis von dem Mechanismus des normalen Blutwechsels haben.

Wir sprachen bisher nur vom chronischen hereditären, haemolytischen Ikterus. Im Laufe der Zeit ist man nun dazu gekommen, verschiedene Formen dieser Erkrankung zu unterscheiden. Der chronischen hereditären Form ist besonders von französischen Autoren, wie *Chauffard*, *Widal*, *Abrami*, *Brulé*, *Chalier* u. a. der erworbene haemolytische Ikterus zur Seite gestellt worden. Dieser zerfällt nach diesen Autoren wieder in einen primären d. h. kryptogenetischen, aus ganz unbekannten Ursachen entstandenen haemolytischen Ikterus und den sekundären als Folgezustand irgend einer anderen Krankheit. Einige Autoren, wie *Sabrazes*, *Leuret*, *Gathala* und *Dannay* wollen außerdem noch dem haemolytischen Ikterus der Neu-

geborenen eine Sonderstellung einräumen. Diese Einteilung in die verschiedenen Arten versucht man neben der Anamnese durch mehrere bemerkenswerte und interessante Untersuchungsbefunde zu begründen. So soll die erworbene Form mit stärkerer Anaemie einhergehen, vorzugsweise beim weiblichen Geschlecht vorkommen und im ganzen Verlauf ein unregelmäßigeres, mehr akutes Bild bieten mit Exazerbationen den gallensteinkolikähnlichen „Crises douloureuses“ (Brulé). Die gleichen Krisen und Exazerbationen beobachten wir aber ebenfalls oft genug bei dem angeborenen haemolytischen Ikterus, wie wir noch weiter unten sehen werden. Ferner fanden Widal, Arami und Brulé bei dieser Form sehr oft das Symptom der Autoagglutination d. h. die Fähigkeit des Serums, die eigenen Blutkörperchen in vitro zu agglutinieren. Von anderer Seite (Micheli, Eppinger) sind diese eben beschriebenen Feststellungen aber nicht gemacht, zum Teil ist ihnen sogar widersprochen. Sie bestreiten daher auch die differentialdiagnostische Bedeutung dieser Befunde. Als sehr wichtiges Unterscheidungsmerkmal wird von mehreren Beobachtern (Naegeli und Meulengracht) die verschiedenartige Beschaffenheit der roten Blutkörperchen beschrieben. Beim erworbenen haemolytischen Ikterus sollen die Erythrocyten normal gebaut sein, während der hereditären Form eine eigenartige Mikrocytose eigen ist, d. i. das Auftreten von vielen kleinen roten Blutkörperchen, die aber ganz im Gegensatz zu anderen mikrocytotischen Anaemien dem Rauminhalt nach nicht kleiner sind, sondern nur kleiner scheinen. Ja sie sind sogar größer, weil sie durch eine wahrscheinlich in der Erbanlage bedingte Dysfunktion des Knochenmarks ihre bikonkave Gestalt verloren und sich mehr der Kugelform genähert haben. Ihr Rauminhalt beträgt ungefähr 100 3 im Verhältnis zu 88 3 normal. (Naegeli, Adler).

Inwieweit nun die beiden Formen, die hereditäre und die erworbene zueinander in Beziehung stehen, oder ob sie als in ihrem Wesen etwas ganz Verschiedenes scharf getrennt

werden müssen, darüber herrscht noch nicht völlige Uebereinstimmung.

Meulengracht und vor allem Naegeli nehmen eine scharfe Trennung vor. Letzterer sagt in seinem Buch über Blutkrankheiten und Blutdiagnostik: „Das Zwischenformen zwischen den beiden Arten von haemolytischem Ikterus bestehen sollen, halte ich für ganz undenkbar. Diese Annahme entspricht einer rein äußerlichen Betrachtung, die kein Verständnis besitzt für den fundamentalen Unterschied zwischen einer hereditären, konstitutionellen Krankheit und einem Symptom. Gemeinsam ist der Krankheit hereditärer haemolytischer Ikterus und dem klinischen Symptom des erworbenen haemolytischen Ikterus wohl einzig und allein die Tatsache, daß der reticuloendotheliale Apparat bei beiden eine starke Blutkörperchenzerstörung ausführt und daß daher Milz und Leber stark beteiligt sind und also auch beim erworbenen haemolytischen Ikterus Gelbsucht, Urobilinurie und Milztumoren vorkommen“.

Bevor ich auf diese wichtige Frage näher eingehe, möchte ich zunächst über unsern Krankheitsfall berichten, Oskar Z., 20 Jahre, Arbeiter. Eltern leben und sollen gesund sein, desgleichen zwei jüngere Schwestern. Insbesondere soll in der Familie niemand Gelbsucht gehabt haben.

Anamnese: Patient ist bis zu seinem Unfall, abgesehen von leichten Erkältungen, angeblich immer gesund gewesen, hat vor allem nie an Gelbsucht gelitten. Auch dem Hausarzt, der ihn seit langem kennt, sei niemals eine Gelbfärbung aufgefallen. Am 14. Juli 1924 geriet er beim Verladen von Torf zwischen die Puffer zweier Loren und zog sich dabei eine erhebliche Quetschung der linken Bauchseite zu. Dannach soll er mehrere Stunden bewußtlos gewesen sein. Später stellten sich starke Schmerzen im Leib und Erbrechen ein. Zwei bis drei Wochen nach dem Unfall trat eine Gelbfärbung der ganzen Haut und der Schleimhäute in Erscheinung, die in ihrer Intensität zwar schwankte, aber seit dem Winter vergangenen Jahres immer stärker wurde. Vom 28. November

1924 bis 15. Februar 1925 wurde Patient im Krankenhaus B. ohne Erfolg behandelt. Am 7. Mai wurde er der Medizinischen Poliklinik zur Untersuchung überwiesen. Er klagte über außerordentliche Mattigkeit, heftige Brust- und Leibschmerzen, auch in der Magengegend, besonders nach Nahrungsaufnahme, die sich anfallsweise zu heftigen Koliken verstärkten, ferner über gelegentlich auftretendes Hautjucken, geschwollene Füße und über Gewichtsabnahme. Diese Beschwerden sollen einige Wochen nach dem Unfall aufgetreten sein. Nur vorübergehend sei leichte Besserung eingetreten, der aber bald eine erhebliche Verschlimmerung folgte.

Status: 7. Mai 1925. Bei dem mäßig ernährten Patienten besteht eine starke Gelbfärbung der Haut und der sichtbaren Schleimhäute. Pupillen reagieren gut auf Licht und Convergenz. Rachenorgane sind leicht gerötet, Tonsillen nicht vergrößert. Das Herz zeigt normale Größe; an der Spitze leises syst. Geräusch, geringe Akzentuation des 2. Pulmonaltones, Aktion regelmäßig. Puls ist weich, 70 Schläge in der Minute. Lungen o. B. Abdomen nicht gespannt. Im linken Oberbauch fühlt man bis zum Nabel herabreichend einen mächtigen Milztumor von auffallender Derbheit. Seine Verschieblichkeit bei der Atmung ist gerade. Die Leber ist gerade unter dem Rippenbogen fühlbar. Ausgesprochene Druckempfindlichkeit besteht sowohl über der Milz als auch im ganzen Epigastrium bis zur rechten Mamillarlinie. Reflexe o. B. An beiden Knöcheln deutliche Oedeme. Urin: Eiweiß + in Spuren, Zucker-, Urobilinen stark + Urobilin und Bilirubin schwach, + Indikan und Diazo —. Im Sediment ganz vereinzelt Leukocyten und Epithelien. Temp. 37,2. An den nach der Untersuchung folgenden Tagen unregelmäßige Temperaturzacken bis 39,2. 8. Mai 1925 Blutstatus Hb. 65%, Erythrocyten 3,6 Millionen, Farbeindex: 0,9, weiße Blutkörperchen 6900, Differentialblutbild nach Schilling: Lymphocyten 62%, Segmentkernige 31%, Stabkernige 2%, Eosinophile 2%, Monocyten: 2%, Basophile 1%. Keine Plasmodien in Blutaussstrichpräparat, dagegen reichlich Mikrocyten und Polychromatophile. Magen-

ausheberung ergab fr. Hll. 36. Gesamtacidität 59. Bei der Duodenalsondierung lief stark gelbbraune, dickflüssige Galle ab, in der sich Gallenthromben nachweisen ließen. Die Faeces waren intensiv dunkel gefärbt. Mikroskopisch ließ sich keine Störung der Fett-, Stärke- oder Muskelfaserverdauung nachweisen, ebenso keine Parasiten. Die Funktionsprüfung der Leber ergab keine Störung der Lävulose- oder Galaktroseausscheidung. Die Hay'sche Probe war negativ. Im Blutserum war Bilirubin bei direktem Nachweis mit der Methode nach Hejmann v. d. Bergh negativ, bei indirektem positiv.

10. Mai Wa. R. und Meinicke's Trübungsreaktion: — Die Prüfung der Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen ergab eine starke Herabsetzung. Die Haemolyse begann bei 0,7⁰/₀ und war komplett bei 0,38⁰/₀. Nach Ausschütteln des Blutes mit Glasperlen und Waschen der Erythrocyten mit 0,9⁰/₀ Na Cl Lösung begann die Haemolyse bereits bei 0,86⁰/₀.

Nach diesem Befund wurde Patient mit der Diagnose „haemolytischer Ikterus“ der chirurgischen Klinik zur Splenektomie überwiesen.

Operation am 8. Juni 1925 (Prof. Kirschner) in Aether-Chloroform-Narcylennarkose. Hautschnitt in ganzer Ausdehnung über dem linken vorderen und seitlichen Rippenbogenrand. Nach Eröffnung des Peritoneums sieht man die Milz vorliegen. Abstopfung der Bauchhöhle. Die Milz ist flach und fest, von grau roter Farbe, etwa um das fünffache vergrößert und zeigt über der Konservität strangförmige Verwachsungen. Nach Unterbindung mehrerer Stränge und zahlreicher in ihnen verlaufender Venen und zwei Arterien mit ihren Venen am Hilus gelingt es, die Milz hervorzuluxieren und abzutragen. Bauchdeckenschichtnaht, Verband. —

Die Milz wiegt 970 g und ist außerordentlich blutreich. Die histologische Untersuchung ergibt, daß die Vergrößerung des Organs hauptsächlich auf eine excessive Blutüberfüllung zurückzuführen ist. Die ganze Pulpa strotzt von Blut, aber

die Blutkörperchen liegen hauptsächlich im Parenchym selbst, dagegen in geringem Maße in den Milzsinus, die auffallend leer sind. Die Trabekeln sind normal, aber im Vergleich zur Masse des Organes spärlich vorhanden. Dasselbe gilt vom Stroma im Parenchym. Es besteht keine Vermehrung des Bindegewebes. Follikeln sind klein, scharf begrenzt und nicht fibrös umgewandelt. Keine perivaskuläre Bindegewebswucherung.

Am 13. Juni ist die Gelbfärbung der Haut etwas zurückgegangen. Der Fieberverlauf nach der Operation war kurz folgender: Am Tage vor der Operation bis $37,4^{\circ}$, am Operationstage selbst bis $37,5^{\circ}$, am Tage darauf bis $38,4^{\circ}$, dann folgt Abfallen der Temperatur. Am 5. Tage nach der Operation noch einmal Temp. bis $38,2^{\circ}$, von dann ab normal meist unter $37,0^{\circ}$. 18. Juni Urin: F —, Z —, Urobilinen +, Bilirubin —, Urobilin —.

Blutbefund Hb. 85, Erythrocyten 4400000, Farbeindex 0,97. Weiße Blutkörperchen 10140, davon Segmentkernige 61% , Stabkernige 3% , Lymphocyten 27% , Monocyten 4% , Eos. 2% , Uebergangszellen 3% . Im Blutausschlag keine Mikrocyten oder Polychromatophile. Blutungszeit 10,5 Min. gegenüber 2,5 Min. normal, Gerinnungszeit 7 Min. (4-6) normal. Resistenzbestimmung: Beginn der Haemolyse bei $0,62\%$, total bei $0,38\%$. Bilirubin im Serum negativ bei direktem, angedeutet bei positivem Nachweis. Der Kranke klagt zeitweilig über Magenbeschwerden.

Am 20. Juni werden die Fäden entfernt, Wunde ist primär verheilt, Ikterus geht weiter zurück.

23. Juni Entlassungsbefund der chirurgischen Klinik: Eine mäßige Gelbfärbung der Haut und Schleimhäute besteht noch. Der Patient klagt über Schmerzen in der linken Bauchseite bei tiefem Atemholen. Die Narbe ist reizlos, auf Druck nur wenig schmerzhaft. Weitere ambulante Behandlung in der Medizinischen Universitäts-Poliklinik.

Untersuchungsbefund vom 3. Juli 1925. Resistenzbestimmung: Haemolyse beginnt bei $0,52\%$ und ist komplett

bei 0,32 $\frac{0}{10}$ Urin: Urobilinogen schwach +, sonst o. B. Duodenalsaft ist bedeutend heller, als bei der ersten Untersuchung. Die Faeces weisen normale Farbstoffwerte auf.

Am 19. August 1925 erscheint Patient zur Nachuntersuchung: Allgemeinbefinden gut, kein Fieber, keine Oedeme. Seit drei Wochen bestehen reißende Schmerzen in beiden Ellenbogen- und Kniegelenken, Bewegungsfähigkeit etwas herabgesetzt. Blutstatus: Hb. 95. Erythrocyten 5270 000, Farbeindex 0,84, weiße Blutkörperchen 10 120. Im Blutausstrich nach Schilling Segmentkernige 48 $\frac{0}{10}$, Stabkernige 5 $\frac{0}{10}$ Lymphocyten 42 $\frac{0}{10}$, Monocyten 2 $\frac{0}{10}$ Eosinophile 1 $\frac{0}{10}$ Jugendformen 2 $\frac{0}{10}$. Keine Mikrocyten oder Polychromathophile. Duodenalsaft o. B., Faeces normal gefärbt. Urin: E —, Z —, Urobilinogen —, Urobilin —, Bilirubin —.

Durch diese Ergebnisse, besonders die typischen haematologischen Befunde und die prompte Besserung nach Milzextirpation war wohl die Diagnose „haemolytischer Ikterus“ gesichert. Wir glaubten es hier, da nach Angaben des Patienten, wie des langjährigen Hausarztes Gelbsucht oder Mizltumor in der Familie nicht vorgekommen sein sollen, mit einem Krankheitsbild zu tun zu haben, das anscheinend in die Gruppe der erworbenen Formen von haemolytischem Ikterus hineingehörte. Als besondere Eigentümlichkeit ist in unserem Falle noch hervorzuheben, daß anfangs eine schwache Bilirubinurie und dementsprechend auch Hautjucken bestand. Es wird diese Erscheinung von vielen Autoren bestritten, Bilirubin würde nie ausgeschieden. Andere (Eppinger Matthes) schränken das ein und behaupten, es würde meist nie beobachtet. Wir müssen zu bedenken geben, daß es sich bei unserem Falle um ein sehr schweres Krankheitsbild mit starker Anaemie handelte. Es muß hier demnach soviel Bilirubin ins Blut abgegeben worden sein, daß nicht alles in „komplexer Form“ gebunden werden konnte und so der Schwellenwert im Blut überschritten wurde. Anhaltspunkte für eine andersartige mechanische Gallenstauung haben sich nicht auffinden lassen.

Um nun in unserm Falle sicher zu gehen, ob es sich wirklich um einen haemolytischen Ikterus erworbener Art handelt, habe ich auf Anraten von Herrn Dr. Ewig die Angehörigen des Patienten in Bischofsburg aufgesucht und sämtliche Familienmitglieder einer klinischen und haematologischen Untersuchung unterzogen, soweit es unter den primitiven Verhältnissen möglich war. Es handelte sich um die Eltern und zwei jüngere Schwestern des Patienten. Außer einem Bruder der Mutter, der jedoch im Rheinland wohnt und nicht erreichbar war, gab es keine weiteren Verwandten.

Zu meiner Ueberraschung mußte ich nun feststellen, daß die Familie keineswegs so gesund war, wie ich nach den Angaben des Patienten hätte erwarten dürfen.

I. Der Vater. 47 j., ist bis zum Kriege angeblich gesund gewesen, als k. v. zum Militär gekommen, wurde dann aber 1917 wegen eines Leberleidens entlassen. Er selbst habe aber keine Schmerzen oder Beschwerden davon gehabt und fühle sich auch jetzt wohl, insbesondere brauche er nicht über Hautjucken oder Müdigkeit und Arbeitsunlust zu klagen. Näheres über die Lebererkrankung konnte leider nicht in Erfahrung gebracht werden. Er erhält seit der Entlassung vom Militär eine Rente und arbeitet jetzt als Tagelöhner.

Status: Bei dem mittelkräftigen, genügend ernährten Patienten fällt eine leicht gelbliche Färbung der Ikteren auf. Pupillen reagieren gut, Rachen o. B., Herz und Lungen o. B. Der Leib ist weich. In der linken Bauchseite fühlt man einen großen, derben, nicht druckempfindlichen Milztumor, der vom Rippenbogen bis zwei Querfinger unterhalb des Nabels reicht. Die Leber ist etwas vergrößert. Reflexe o. B. Urin: E —, Z —, Urobilinogen +, Urobilin —, Bilirubin —, Sediment o. B. Wa. R. und Meinicke — Blutaussstrich nach Schilling: Segmentkernige 60⁰/₀, Stabkernige 8⁰/₀, Lymphocyten 23⁰/₀, Eosinophile 1⁰/₀ Monocyten 6⁰/₀, Mastzellen 2⁰/₀, ferner fanden sich reichlich Polychromatophile und Mikrocyten, 2 Normoblasten und 1 getüpfelter Erythrocyt. Resistenz-

prüfung: Haemolyse beginnt bei 0,70% und ist komplett bei 0,40%. Bilirubin im Serum bei indirektem Nachweis +, direkt —.

II. Mutter, 49j. als Waschfrau tätig, befindet sich in gutem Kräftezustand. Hautfarbe frisch, keine Gelbfärbung der Ikteren.

Intern war kein pathologischer Befund zu erheben.

Urin: E —, Z —, Urobilinogen —, Urobilin —, Bilirubin —, Sediment o. B. Wa. R. und Meinicke —.

Blutausstrich: Erythrocyten normal, keine Polychromasie. Segmentkernige 41%, Stabkernige 3%, Lymphocyten 46%, Eosinophile 2%, Monocyten 8%. Resistenzprüfung: Haemolyse beginnt bei 0,4%, komplett bei 0,30%. Bilirubin im Serum direkt —, indirekt —. III. Tochter Hedwig, 15j. Schülerin, in genügendem Ernährungs- und Kräftezustand. Hautfarbe frisch, keine Gelbfärbung. Innere Untersuchung o. B. Urin: E —, Z —, Urobilinogen —, Urobilin —, Bilirubin —, Sediment o. B. Wa. R. und Meinicke —.

Blutausstrich: Segmentkernige 52%, Stabkernige 3%, Lymphocyten 25%, Eosinophile 13%, Monocyten 4%, Jugendformen 3%, keine Mikrocytose oder Polychromasie, keine Normoblasten.

Resistenzprüfung: Haemolyse beginnt bei 0,46%, komplett 0,30%.

Kein Bilirubin im Serum direkt und indirekt nachweisbar.

IV. Tochter Grete, 12j. Schülerin, schwächliches, etwas anämisch aussehendes Kind. Keine Gelbfärbung der Ikteren oder der Haut und Schleimhäute. Pupillen reagieren gut auf Licht und Convergenz. Rachen o. B. Thorax schmal. Lungen und Herz o. B. Bauch ist weich und schmerzlos eindrückbar. Leber und Milz sind nicht palpabel. Urin: E —, Z —, Urobilin —, Urobilinogen +, Bilirubin —, Sediment o. B. Im Serum Bilirubin direkt —, indirekt angedeutet +. Wa. R. und Meinicke —.

Im Blutausstrich: Stabkernige 5%, Segment 44%, Lymphocyten 41%, Eosinophile 4%, Monocyten 6% Polychromatophile und Mikrocyten reichlich, 1 Normoblast.

Wegen besserer Übersicht seien die Untersuchungsergebnisse in nachstehender Tabelle angeführt.

	Vater	Mutter	Tocht., Hedwig	Tochter Grete
Segmentkernige	60	41	52	44
Stabkernige	8	3	3	5
Lymphocyten	23	46	25	41
Monocyten	6	8	4	6
Eosinophile	1	2	13	4
Mastzellen	2	—	—	—
Jugendformen	—	—	3	—
Normoblasten	2 (1 getüpfelter Erythrocyt)	—	—	1
Polychromatophile	reichlich	—	—	reichlich
Mikrocyten	reichlich	—	—	reichlich
Beginn der Haemolyse	0,70 %	0,48 %	0,46 %	0,76 %
komplette Haemolyse	0,40 %	0,30 %	0,30 %	0,36 %
Wa. R. und Meinicke's Trübungsreaktion	—	—	—	—
Urobilin	—	—	—	—
Urobilinogen	+	—	—	+
Bilirubin	—	—	—	—
direkt	—	—	—	—
indirekt	+	—	—	+ angedeutet
Bilirubin im Serum				

Zum Schluß möchte ich noch kurz das Untersuchungsergebnis unseres alten Patienten angeben, der sich nun drei Monate nach der Milzextirpation befand: Das Allgemeinbefinden war gut. Keine Gelbfärbung der Haut oder Schleimhäute. Gesichtsfarbe frisch. Patient klagt jedoch noch immer über Schmerzen in beiden Knie- und Ellenbogengelenken. Die Bewegung der Gelenke ist etwas schmerzhaft und das Strecken beider Arme nur ungefähr bis zu einem Winkel von 150° möglich. Urin: E —, Z —, Urobilin —, Urobilinogen —, Bilirubin —, Sediment o. B. Blutausstrich: Segmentkernige 45% , Stabkernige 5% , Lymphocyten 38% , Eosinophile 5% , Monocyten 7% . Keine Mikrocytose oder Polychromasie, keine Normoblasten.

Resistenzprüfung: Haemolyse beginnt bei $0,6\%$, ist komplett bei $0,36\%$. Wa. R. — Meinicke —.

Bei diesem Patienten sind der Ikterus und die Anaemie, infolgedessen auch die Mikrocyten und die Polychromatophilen im Blutausstrich prompt nach der Splenektomie geschwunden. Auch die Resistenzverminderung der Erythrocyten ging in den ersten Monaten zurück, fand sich dann jedoch wieder ein, wie es ebenso in vielen andern Fällen beobachtet wurde (s. Roth, Meulengracht) — Bemerkenswert ist hier die Veränderung an den Gelenken, die scheinbar im Anschluß an die Milzextirpation aufgetreten ist. Da Eppinger, Kahn, Seyderheim beim hereditären haemolytischen Ikterus eine erhöhte endogene Harnsäurebildung und Ausscheidung beobachteten, kann man sie vielleicht hiermit in Zusammenhang bringen. Eine Klärung steht noch aus.

Betrachten wir nun zusammenfassend das Untersuchungsergebnis, dann sehen wir, daß trotz der negativen Angabe des Patienten und auch des behandelnden Arztes unter den nächsten Angehörigen zwei Fälle von haemolytischem Ikterus einwandfrei festzustellen waren. Vom Vater hat sich die Krankheit auf zwei von drei Kindern vererbt, auf den Sohn und eine Tochter. Daß den Patienten das nicht aufgefallen ist, ist nicht wunderlich, denn schon Chauffard sagt von den

Patienten mit haemolytischen Ikterus „Ce sont plus des icériques que des malades“. Auch unsere Beobachtungen zeigen wieder einmal, wie leicht es ist, die Krankheit zu übersehen, wie symptomlos sie verlaufen kann, daß weder Patient und seine Umgebung noch selbst der Hausarzt etwas davon merken, bis sie zufällig bei eingehenderer Untersuchung diagnostiziert wird. Es zeigt sich aber vor allem mit aller Deutlichkeit, wie wenig man sich auf die Angaben anderer bei solchen Fällen verlassen kann und wie skeptisch man bei der kritischen Betrachtung der in der Literatur wiedergegebenen Fälle von erworbenem haemolytischen Ikterus sein muß. Es erscheint mir auch möglich, daß die Krankheit nicht ganz so selten ist wie man annimmt, da sie nur in einem Teil der Fälle so hervortritt, daß sie ohne spezielle haematologische Untersuchung erkannt werden kann (s. Fall IV). Der Fall IV hatte keinerlei deutliche Symptome mit Ausnahme einer leichten Anaemie, keine Milzvergrößerung, keine Verfärbung der Skleren pp., nur noch eine an sich vieldeutige leichte Urobilino-genurie. Man soll also stets auch an haemolytischen Ikterus oder besser haemolytische Anaemie denken.

Auf Grund dieser Nachuntersuchung müssen wir also unsere Diagnose dahin berichtigen, daß es sich nicht um einen nach Milztrauma erworbenen haemolytischen Ikterus handelt, sondern um einen chronischen hereditären, der nach einem Milztrauma in ein akutes Stadium übergegangen ist. Ob der akute Verlauf durch das Trauma an und für sich oder durch dieses spezielle Trauma, das hier gerade das im Mittelpunkt des Interesses der Krankheit stehende Organ, die Milz, getroffen hat, herbeigeführt ist, wird schwer zu entscheiden sein. Jedenfalls erscheint es naheliegender, anzunehmen, daß nur das Trauma an sich die Krankheit verschlimmert hat, da sich der latente Zustand ja nach Angaben der Literatur durch jeden beliebigen Insult, sei es eine Infektionskrankheit, eine Erkältung, eine starke psychische Erregung oder ein Wochenbett akut manifestieren kann. Betrachten wir uns nun die in der Literatur beschriebenen Fälle von erworbenem haemolytischem Ikterus, so erhebt

sich nach unserer instruktiven Beobachtung die Frage, ob es überhaupt wirklich erworbene Fälle gibt, oder ob es sich da auch nur um hereditäre Formen gehandelt hat, die durch irgend eine Auslösung manifestiert sind.

Ganz davon abzutrennen sind schon von vornherein diejenigen Formen von mit Ikterus einhergehenden haemolytischer Anaemie, die als Symptom einer anderen mit Erythrocyten einhergehenden Krankheit sekundär entstanden sind. Das sind ja überhaupt keine eigentlichen Fälle von haemolytischem Ikterus, sondern Krankheiten, bei denen unter anderem auch eine toxisch (?) bedingte Minderwertigkeit der Erythrocyten als Symptomenkomplexe auftritt; der Milztumor ist ein spodogener, der eventuelle Ikterus natürlich ein haemolytischer infolge zu reichlichen Zerfalls von Erythrocyten, wie man ihn ja auch bei der perniziösen Anaemie beobachtet. In diesen Fällen wird dann mit Ausheilung der primären Erkrankung auch der haemolytische Komplex verschwinden. Allerdings kommt das nur äußerst selten zur Beobachtung, da es sich meist um aussichtslose Fälle von chronischer Malaria, perniziöser Anaemie, Morbus Banti, septischen Erkrankungen etc. handelt. Diese gehören überhaupt nicht in das Gebiet der eigentlichen haemolytischen Anaemie und sind von vornherein auszuschalten. Daß die Milzextirpation bei solchen Formen von haemolytischer Anaemie keine Besserung bringt, kann nicht wundernehmen.

Wie sind nun die anderen Fälle von erworbenen haemolytischen Ikterus, bei denen eine infectiöse oder toxische Ursache nicht feststellbar ist, und die anscheinend infolge anderer Krankheiten oder Traumen entstanden sind, zu erklären? Sollte das wirklich das Trauma oder das Magencarcinom oder die Erkältung die Grundursache der Krankheit sein und nicht nur die Auslösungsursache? Letztere Annahme erscheint zweifellos naheliegender. Unser Patient war auch bis zu seinem Unfall — selbst nach Angaben des Hausarztes — „völlig gesund“. Sehen wir nun einmal zu, auf Grund welcher Tatsachen die Autoren (wie Brülé, Antonilli, Micheli, Mosse,

Oulmont und Boidin, Strauß, Widal, Abrami u. a.) ihre Fälle zu den erworbenen Formen rechnen zu können glaubten, dann finden wir, daß es nur die negativen Ergebnisse der Familienforschung in der Ascendenz und Decendenz sein könnten. Die klinischen Unterscheidungsmerkmale sind ja, wie anfangs betont, ganz zweifelhafter Natur. Das einzige, bisher der Kritik standgehaltene klinische Merkmal könnte nur noch die von Naegeli gefundene Pseudomikrocytose (s. o.) sein, die das typische Zeichen der familiären Formen sein soll. Untersuchungen in dieser Hinsicht an angeblich erworbenen Fällen liegen noch nicht vor.

Wie sind nun diese Ergebnisse der Familienforschung in den einzelnen Fällen zu bewerten? Vom wissenschaftlichen Standpunkte erscheinen sie uns durchaus nicht einwandfrei. Sie entbehren sämtlich insofern der beweisenden Grundlage, als das hereditäre Moment nicht genügend ausgeschlossen wurde. Als Beweis, daß es sich um erworbene Formen handelt findet man oft die einfache Angabe, daß niemand in der Familie nach Aussagen des Patienten gelb gewesen. Eine subtile interne Untersuchung der näheren und weiteren Verwandtschaft mit einer in solchen Fällen unbedingt erforderlichen eingehenden haematologischen Untersuchung, sämtlicher anscheinend gesunden Familienmitglieder hat, soweit ich die Literatur übersehen konnte, nie stattgefunden, vor allen Dingen bei den Fällen von Haym, Widal und die von Brülé in seiner These mit bearbeiteten, auf die man sich in der Literatur immer bezieht. Wie unzuverlässig es ist, sich wie viele Autoren gar auf bloße Familienangaben zu stützen, sehen wir an Fall I und IV. — Meulengracht, dessen neuere Fälle 1922 einer genaueren Untersuchung unterworfen sind, beschreibt drei Beobachtungen über erworbenen haemolytischen Ikterus. Von allen drei Patienten stammen Kinder, die vollkommen gesund sein sollen, und hierauf gründet sich auch die Diagnose „erworbener haemolytischer Ikterus“, da sich nach bisherigen Erfahrungen die Krankheit ja dominant vererbt. Eine haematologische Untersuchung

ist jedoch nur bei einem Kinde des Falles 33 gemacht. Damit fällt die anscheinend beweisende Grundlage fort und man kann keineswegs mit Sicherheit behaupten, daß es sich da um erworbene Formen handelt. Ich möchte immer wieder nachdrücklich auf unsern Fall IV aufmerksam machen, bei dem außer der geringen Urobilinurie absolut keine äußeren Zeichen für haemolytischen Ikterus vorhanden waren.

Einen Fall von Bürger, der ebenfalls sehr instruktiv zeigt, wie verhängnisvoll für den Patienten eine Fehldiagnose sein kann, möchte ich noch anführen. Ein junger Jurist erleidet beim Abspringen von der Straßenbahn einen komplizierten Oberarmbruch; der rasch zunehmende Ikterus wird in einer chirurgischen Klinik als septischer gedeutet und, da man den gebrochenen Arm als Quelle der Infektion ansieht, die Amputation vorgenommen. Erst als nach glattem Wundverlauf der Ikterus nicht abklingt, wird der Zusammenhang klar und man findet nun auch die übrigen Symptome eines typischen familiären haemolytischen Ikterus.

Ferner sei ein ähnlicher von Bauer beschriebener Fall angeführt: Eine 32 jährige Frau liegt mit schwerster haemolytischer Anaemie in einer Frauenklinik. Der ganz bedrohliche Zustand hatte sich im Verlaufe der bis zum 5. Monat gediehenen Gravidität entwickelt. Mächtige Milz- und Leberanschwellung, Ikterus, Urobilinurie, starke Herabsetzung der Erythrocytenresistenz, hochgradige Bilirubinaemie, Vermehrung der vital färbbaren „hématies granulenses“ sicherten die Diagnose. Die vorgenommene Splenektomie stellte die extrem anaemische, sonst verloren gegebene Kranke in wenigen Wochen wieder her. In der Nacht nach der Operation erfolgte spontaner Abgang der Frucht. — Die sonst sich vollkommen gesund fühlende Frau war schon während jeder ihrer früheren drei Schwangerschaften, deren zwei mit einem Abortus endeten, vorübergehend anämisch geworden. Die Gravidität hat also bei der sonst gesunden Patientin jedesmal das Krankheitsbild der haemolytischen Anaemie hervorgerufen. — Die Familienanamnese deckte keine analoge Krankheit in der Familie auf, es

hätte somit den Anschein haben können, es läge eine sog. erworbene Form vor. Ueberraschenderweise wurde bei dem sich gesund fühlenden Vater und den Geschwistern jedoch gelegentlich einer eingehenden Untersuchung eine anomale Erbanlage im Sinne der Beschleunigung und Steigerung des Blutumsatzes festgestellt. Der 55 jährige Vater war vor 10 Jahren mit der Diagnose Gallensteine und Gelbsucht durch 6 Wochen bettlägerig und zeigt jetzt eine 4 Querfinger den Rippenbogen überragende Milzschwellung, eine eben tastbare Leber, Urobilinurie, hochgradige Bilirubinaemie und Herabsetzung der ormot. Erythrocytenresistenz. In 0,5% Na Cl Lösung gingen schon 13% der Erythrocyten in Lösung. Der 34 jährige Bruder weist außer einer leichten Bilirubinvermehrung im Blut nichts Bemerkenswerthes auf. Bei der 29 jährigen Schwester findet sich eine leichte Herabsetzung der Erythrocytenresistenz (bei 0,45% Na Cl Lösung 27%, bei 0,40% Na Cl 91% gelöst).

Aehnliche Ueberraschungen würden sicher die meisten anderen Autoren auch erleben, wenn sie die Familienmitglieder einer eingehenden Untersuchung unterziehen würden, als das bisher der Fall war. Vorbildlich in dieser Hinsicht sind die Untersuchungen von G ä u s s l e n, in dessen Fällen bis in die weitesten Verzweigungen der Familien immer wieder plötzlich Fälle von haemolytischem Ikterus auftauchten.

Nach den eben gemachten Erörterungen müssen wir die Forderung aufstellen, daß der Stellung der Diagnose auf erworbenen haemolytischen Ikterus unbedingt eine genaue interne und haematologische Untersuchung der Eltern, sowie der Kinder und anderer näherer Verwandten vorangehen muß. Das Unterlassen dieser Forderung scheidet m. E. ebenfalls die in der Literatur beschriebenen erworbenen kryptogenetischen Fälle als solche aus. Und damit ist immerhin noch folgendes in Erwähnung zu ziehen, auf das Meulengracht in seinem Buch „Der chronische hereditäre haemolytische Ikterus“ aufmerksam macht. Er hat einige einwandfreie untersuchte isolierte Fälle mitgeteilt, die er jedoch nicht zu den erworbenen rechnen

zu können glaubt, sondern zu den hereditären zählt, weil sie mit diesen dem Wesen nach völlig übereinstimmen und sich auch, wenn sie einmal aufgetreten sind, weitervererben. Er erklärt ihre Entstehung durch Verlustmutation d. h. durch Ausfall gewisser Elemente im Anlagegepräge und bezeichnet die Individuen, bei denen diese Mutation vor sich geht, als Stammväter.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Bruns für die Ueberlassung des Themas und Herrn Dr. Ewig für die freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung desselben zu danken.

Literatur

- Antonelli: Effets de la splenectomie sur une forme particuliere d'ictère hémolytique aequis Sem. med. 1912, p. 547
- Bauer: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Erkrankungen. Berlin 1924
" D. M. W. 1920, S. 435.
- Bettmann: M. M. W. 1900 Nr. 23.
- Bittorf: Zur Pathognese des chronischen haemolytischen Ikterus. Verhandl. des dtsh. Kongress für innere Med. 31. Kongr. 1914, S. 619.
- Blum: Ueber haemolatischen Ikterus. Ref. M. m. W. 1909, S. 1103.
- Brulé Les ictères hémolytiques aquis These de Paris 1919.
- Bürger: Pathol. physiolog. Propädeutik. Berlin 1924
- Chalier: Les ictères hémolytiques Thèse de Lyon. 1909.
- Chauffard: Les ictères hém. Sem. med. 1908, p. 49.
- Chauffard et Troisier: Deux cas d'ictères hém. Ref. Sem. med. 1908, p. 539.
- v. Decastello: Splenektomie bei perniziöser Anaemie. Ref. W. kl. W. 1913, S. 951.
" Ueber den Einfluß der Milzextirpation auf perniziöse Anaemie. D. M. W. 1914, S. 639, 692.
- Eppinger: Vorstellung eines Falles von erworben. haemol. Ikterus. Splenektomie. M. m. W. 1914, S. 1103,
" Allgemeine und spezielle Pathologie des Ikterus. Kraus u. Bruclesch. IV. Bd., II. Hälfte.
- Eppinger und Ranzi: Ueber Splenektomie bei Bluterkrankungen. Mitt. d. Grenzgeb. 1914 Bd. 27 S. 796.
- Gilbert; Chabrol et Bénare: La splenectomie dans les ictères chroniques. La Presse med. 1914 p. 21.
- Graf: Zur chirurgischen Therapie des haemol. Ikterus. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 130, Heft 5 und 6.
- Hirschfeld und Weinert: Klinische und experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Milz auf die erythroplastische Tätigkeit des Knochenmarks. B. kl. W. 1914. S. 22.
- Jakobsthal und Römer: Ueber Befunde bei haemol. Ikterus. 9. Dez. 1913, Ref. M. m. W. 1913, S. 2860.
- Kahn: Ueber haemol. Ikterus und seine Beeinflussung durch Splenektomie. Verhandl. d. d. Kongr. f. i. Med. 39. Kongr. 1913, S. 326.
- Krehl: Pathol. Physiologie, Leipzig 1920.
- Krehl, Mehring: Jena 1922. Lehrb. d. inneren Medizin.
- Lange: Ueber haemol. Ikterus. Diss. Göttingen 1920.
- Lommel: Ueber die sogenannte Bantische Krankheit und den haemol. Ikterus. D. Arch. d. kl. Med. 1913, Bd. 109, S. 174.

- Lüdke: Klinische und experimentelle Untersuchungen über den haem. Ikterus. Verhandl. d. d. Kongr. f. i. Med., 31. Kongr. 1914 S. 623.
- Matthes: Differentialdiagnose. Berlin 1924.
- Meulengracht: Der chronische hereditäre haemolyt. Ikterus. Leipzig 1922.
- Micheli: Unmittelbarer Effekt der Splenektomie bei einem Fall von erworben. haemolyt. splenogemal.-Ikterus. W. kl. W. 1911, S. 1269.
- Mosse: Zur Frage des haemolyt. Ikterus. B. kl. W. 1913, S. 684.
- Oettinger: Bonvoissin et Fliessinger: Sur un cas d'ictère hém. acquis suivi d'autopsie. Ref. Sem. med. 1908, p. 534.
- Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1922.
- Pollitzer: Demonstr. eines Falles von haemolyt. Splenomegalie. W. kl. W. 1913, S. 952.
- Rabinowitz: Inaug. Dissert. Königsberg 1919.
- Roth: Ueber die haemol. Anaemie. Diss. Zürich 1922.
- Schön: D. M. W. 1920, S. 909.
- Seyderheim: D. M. W. 1924, Nr. 40.
- Strauß: B. kl. W. 1906, S. 1590.
- Strümpell: M. m. W. 1911 S. 485.
- Strüver: Inaug. Dissertation Marburg 1914.
- Widal: Pluralité d'origine d'ictère hémolytique Ref. Sem. med. 1907, p. 586.

Lebenslauf

Am 23. Mai 1902 bin ich als Sohn des verstorbenen Konditoreibesitzers Ernst Wittrin und seiner Ehefrau geb. Helmdach, zu Kaukehmen geboren. Von 1908 bis 1917 besuchte ich die Knabenschule zu Kaukehmen, von 1917 bis Ostern 1920 das Realgymnasium zu Goldap, wo ich die Reifeprüfung bestand. Zu Beginn des Sommer-Semesters 1920 wurde ich an der Albertusuniversität als Medizinstudierender immatrikuliert. Von Ostern 1921 bis Herbst 1922 studierte ich in Freiburg, wo ich die medizinische Vorprüfung ablegte. Das Winter-Semester 1922—23 studierte ich in Königsberg, das Sommer- und Winter-Semester 1923 und 1923—24 in München und das Sommer- und Winter-Semester 1924 und 1924—25 wieder in Königsberg, wo ich das Medizinische Staatsexamen am 20. Juni 1925 beendete. Vom 1. Juli bin ich in der Mediz. Univ. Poliklinik tätig.

Erich Wittrin.

Buchdruckerei Johann Raabe
Königsberg Pr., Drummstr. 15